

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Institut de Thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE
Dir. Prof. Ed. Frommel

De l'effet de la Nitrocholine sur la diurèse du cobaye

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Julian GREENBERG

de

NEW YORK (U.S.A.)

Thèse N° 2412

GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1957

De l'effet de la Nitrocholine sur la diurèse du cobaye

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Julien GREENBERG

de

NEW YORK (U.S.A.)

Thèse N° 2412



GENÈVE
ÉDITIONS MÉDECINE ET HYGIÈNE
1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur E. Frommel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2412

Que Monsieur le professeur Edouard Frommel, directeur de l'Institut de Thérapeutique expérimentale de la Faculté de Médecine de Genève, veuille bien agréer ici notre gratitude pour nous avoir permis de nous servir de sa documentation et de nous avoir initié aux méthodes expérimentales.

Nous tenons à remercier également Monsieur le docteur C. Radouco-Thomas, chef de travaux à l'Institut ainsi que toute l'équipe des chercheurs de l'Institut pour leur collaboration directe ou indirecte à notre travail.

A MA FEMME.

A MES CHERS PARENTS.

INTRODUCTION

L'ester nitré de la choline est un corps que Dale a décrit en 1914 (1), puis ce furent les travaux de Bunt et de Rentschaw (2), ceux de Kahane et Levy (3), et enfin les études de Barrière (4), de Fourneau et Bovet (5) qui en fixèrent la pharmacodynamie. Pour ancienne que soit cette synthèse, elle comporte un certain intérêt depuis que Frommel et ses collaborateurs (6) ont réussi à la stabiliser et à en reprendre une étude pharmacodynamique complète.

Or l'influence que peuvent exercer les hypotenseurs sur la diurèse reste un problème intéressant la clinique et un de ceux qui doivent être étudiés en fonction même de la physiologie.

C'est à l'étude de ce dernier problème que nous vouons notre travail et sur le désir des cliniciens qui l'ont posé quoique Greder (7) ait déjà montré que les urines des malades traités par la nitrocholine ne présentent aucune modification notable des composantes organiques et électrolytiques.

Notre désir a été de fixer une fois pour toute et par l'expérimentation animale si la nitrocholine en tant qu'hypotenseur et vasodilatateur peut influencer non la qualité des urines mais bien sa quantité et c'est sur ce dernier point que sont axées nos recherches.

* * * * *

RAPPEL DES PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUE

DE L'ESTER NITRE DE CHOLINE

L'ester nitré (perchlorate) de choline se présente sous la forme de sel cristallin en feuilles brillantes mono- et tricliniques. Son P. M. est 248 et son P. F. est à 185-186° C. Elle est soluble dans l'eau à 0,8% à 20° C, insoluble dans l'éther, les huiles et les carbowax, fort peu dans l'alcool. Le groupe nitré représente le 19%.

Toxicologie

La DL 50 en injection sous-cutanée s'inscrit à 30 mg/kg chez la souris blanche de 18-20 grammes, celle par voie intra-péritonéale à 20 mg/kg et celle par voie intra-veineuse à 20 mg/kg alors que per os la DL 50 est de 80 mg/kg.

Le cobaye est plus sensible que la souris et peut

mourir à 2-4 mg/kg en sous-cutané , le lapin supporte la nitrocholine en sous-cutané à 5 mg/kg et meurt à 7,5 mg/kg.

Le chien peut tomber dans un état alarmant après l'administration orale de 15 mg/kg (8,9).

En administration chronique à 2 mg/kg per os, la nitrocholine est bien supportée par le cobaye sans variation de poids ni d'appétit. La seule manifestation visible est un état d'hypotonie et de paresse.

* * * *

ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE

I. L'ACTION CHOLINERGIQUE DE LA NITROCHOLINE

A. L'influence de la nitrocholine sur la cholinestérase sérique et globulaire

Les expériences de contrôle faites à l'institut soit avec la méthode de Warbourg, soit avec la méthode électrométrique montrent que la nitrocholine n'est pratiquement pas attaquable par la cholinestérase comme d'ailleurs Kahane et Levy l'avaient déjà démontré.

B. L'effet de la nitrocholine sur la pression artérielle du chien et du lapin

De très nombreux contrôles ont été faits et montrent que la nitrocholine est un puissant hypotenseur soit en injection intra-veineuse, sous-cutanée et per os, et que l'effet se prolonge durant plusieurs heures, soit chez le chien, soit chez le lapin.

Le mécanisme de l'hypotension est semblable à celui de l'acétylcholine puisque chez l'animal atropinisé l'expérimentateur reproduit très facilement l'effet nicotinique.

Par ailleurs l'effet muscarinique de la nitrocholine est un peu plus marqué que celui qui est propre à l'acétylcholine. La nitrocholine est active en outre par administration orale et rectale.

C. L'influence de la nitrocholine sur la sécrétion salivaire et intestinale chez le lapin

L'ester nitré de choline est un puissant stimulant de la sécrétion salivaire et un exonérateur de l'intestin supérieur à

l'acétylcholine.

Toutes ces actions vagues sont bloquées par l'atropine.

II. L'ACTION DE LA NITROCHOLINE SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Telles sont les principales propriétés pharmacologiques de la nitrocholine. Il nous resterait cependant à signaler que cet ester semble toucher non seulement les synapses périphériques et la jonction myoneurale, mais que son effet s'étend au diencéphale comme l'ont montré Frommel et ses collaborateurs par l'effet hypothermisant de la nitrocholine chez le cobaye atropinisé et en hypothermie vaccinale. (10, 11). La potentialisation d'autre part, qu'exerce la nitrocholine sur le sommeil pentatholique chez l'animal belladonné, semble prouver que cet effet s'étend également aux centres du sommeil (12).

III. L'ACTION DE LA NITROCHOLINE SUR LA DIURESE DU COBAYE

A. Méthodes Expérimentales

Nous avons dans un premier temps expérimental mesuré l'émission des urines sur des lots de cinq cobayes non médicamenteux. La mensuration de ces urines a été faite par le diurographe du Docteur Glasson (13).

Les animaux non traités émettent l'urine d'une façon très irrégulière. Ils n'urinent presque pas si l'expérimentateur ne leur donne pas un fragment de betterave. Tout se passe comme si le fait de ne pas manger les mettait dans une position non physiologique. (les cobayes sont des animaux qui mangent toute la journée).

Au cours d'un second temps expérimental nous avons procédé à une surcharge de liquide en injectant dans le péritoine des cobayes 10 cc/kg. de sérum physiologique.

Nous avons recueilli les urines qui alors sont d'émissions régulières.

Puis après avoir fixé sur un grand nombre d'animaux la régularité de cette émission nous avons passé au troisième temps expérimental.

Nous donnons alors per os soit 5 mg/kg, soit 2 mg/kg de nitrocholine au moment où nous injectons le sérum physiologique par voie intra-péritonéale.

Nous comparons alors sur les courbes moyennes la quanti-

té des urines émises soit de l'animal n'ayant reçu que le sérum physiologique, soit de celui qui a reçu encore la nitrocholine.

Nous faisons remarquer que chaque cobaye reçoit dans sa cage pendant l'expérience un fragment de betterave, mais que ce fragment n'est pas mangé d'une façon égale par tous les animaux, les uns présentant un grand appétit, les autres un moindre besoin de s'alimenter.

Les urines recueillies sont analysées pour leur densité, non avec un densimètre mais par pesée, la faible quantité des urines émises ne permettant pas l'usage du densimètre.

Description du diurographe du Docteur Glasson

Cet appareil dont nous donnons le schéma consiste à mesurer d'une façon tout à fait automatique l'urine.

Le cobaye est enfermé dans une cage grillagée dont le fond forme entonnoir, l'animal est lui-même sur un plancher grillagé.

L'urine qui s'écoule par l'entonnoir, remplit un godet qui rempli, déclenche automatiquement un interrupteur à mercure dont le contre-poids assure la sensibilité de cette bascule.

L'interrupteur à mercure, branché sur le courant continu, déclenche lui-même le mouvement du charriot sur lequel sont disposés un certain nombre d'éprouvettes semblables. Le charriot se déplace horizontalement et place l'ouverture de l'éprouvette suivante face au godet. La distance utile est assurée par une roue à rochet.

Au moment où le contact est établi, une aiguille marque sur un récepteur l'heure à laquelle la miction a eu lieu.

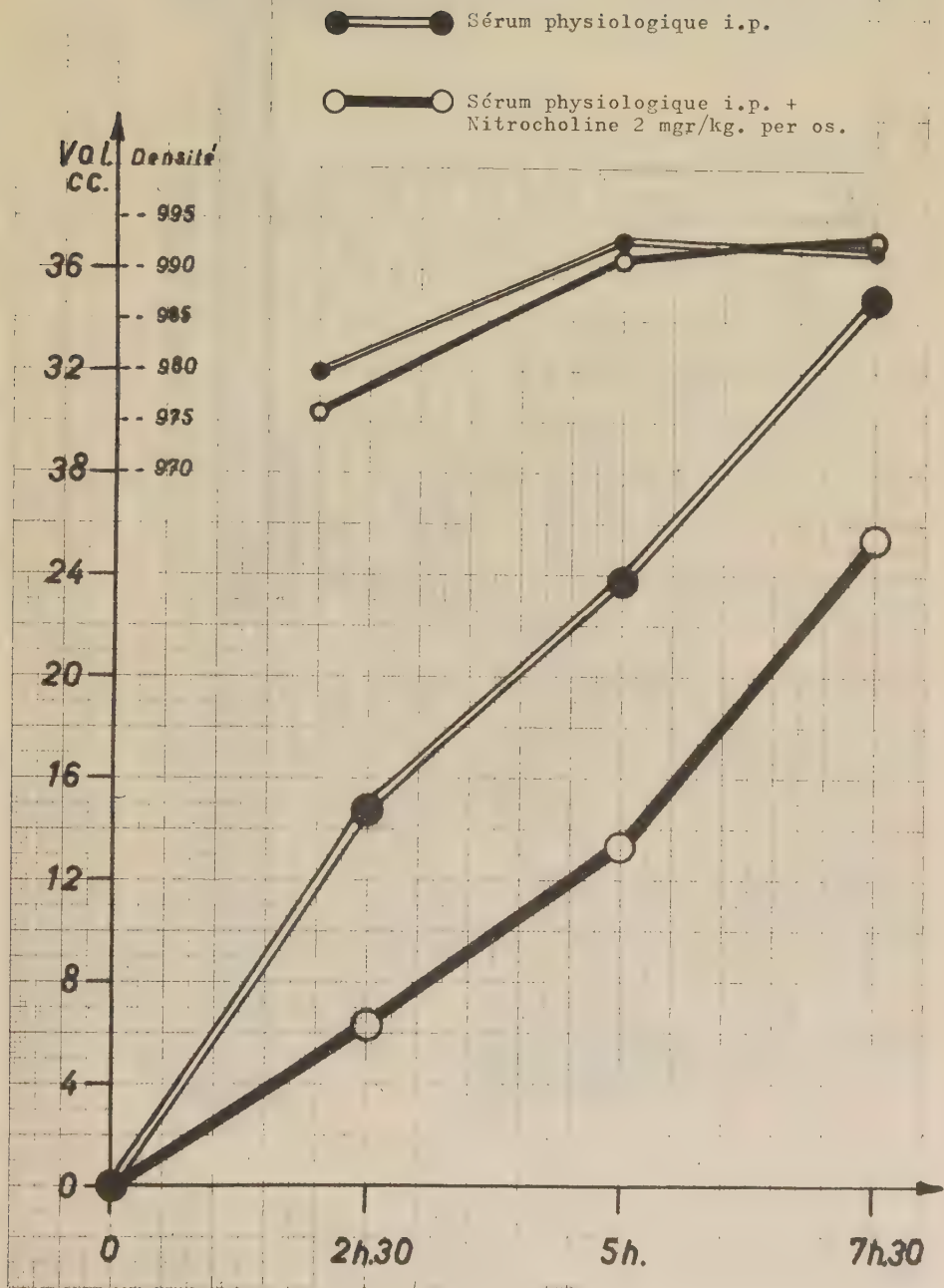
Cet appareillage permet donc l'inscription automatique de la quantité urinaire de chaque miction et d'en connaître le temps.

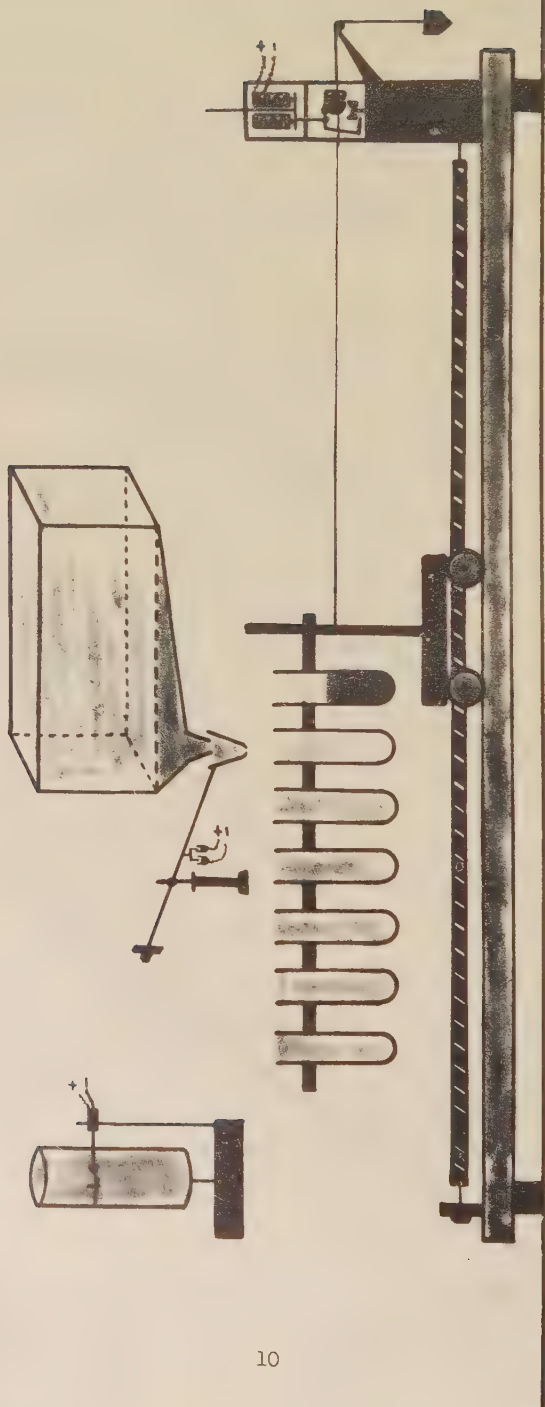
B. Résultats des expériences

Nous ne transcrivons ici que deux courbes, celle de l'émission des urines du cobaye injecté de sérum physiologique par voie intra-péritonéale (10 cc/kg) et l'autre prise dans les mêmes conditions mais chez le cobaye qui a reçu per os 2 mg/kg de nitrocholine.

Cette même figure donne la densité des urines émises.

Ces courbes sont des moyennes de cinq expériences faites sur cinq cobayes différents.





Comme le lecteur peut le lire la nitrocholine n'augmente pas la quantité du flux urinaire et elle est pratiquement sans influence sur la densité de l'urine.

Les expériences faites sur les lots de cinq cobayes qui reçurent 5 mg/kg de nitrocholine donnent des résultats similaires.

C. Discussion et conclusion

Nos observations nous montrent que l'effet hypotensif qu'exerce la nitrocholine ne compense pas l'effet vasodilatateur rénal et que c'est le premier élément qui l'emporte au point de vue du flux urinaire. La physiologie d'ailleurs nous enseigne que la pression artérielle joue un grand rôle au point de vue de la perméabilité cellulaire et tout particulièrement au niveau du filtre rénal et que le chien saigné devient anurique lorsque sa pression carotidienne tombe à 40-50 mm de mercure, chiffres qui représentent une baisse au niveau rénal de 24-30 mm de mercure. Frommel et ses collaborateurs ont montré que l'administration orale de 12 mg/kg de nitrocholine chez le lapin abaisse la pression carotidienne de cet animal à -40% entre la 45ième et la 90ième minute de telle sorte que nous sommes en droit d'admettre chez le cobaye auquel on a administré soit 2-5 mg/kg de nitrocholine la baisse de la pression artérielle peut atteindre un chiffre qui explique la diminution de la diurèse.

Nous devons donc en conclure que la nitrocholine a une action sur la diurèse qui est parallèle avec son effet hypotenseur chez l'animal.

Si telle est notre conclusion chez l'animal, elle ne peut s'étendre sans autre à la clinique, car la nitrocholine est la médication de l'hypertendu et nous savons que l'hypertension dans certains cas, peut par elle-même diminuer la diurèse et que la baisse tensi-ve peut réaliser les conditions nécessaires à la reprise de cette dernière.

Cette remarque prend toute son importance si nous nous plaçons sur le terrain de la digitalisation du cardiaque hypertendu et traité simultanément par la nitrocholine et laisse à la clinique toute son indépendance quant à l'association des principes actifs de la digitale avec l'ester nitré de choline.

Le problème reste donc entier pour le clinicien et les prémices que nous avons apportées au problème ne sont valables que pour l'animal non hypertendu.

Cette conclusion est conforme à celle de Credmer, Kawan, et Kruger (14) qui confirment, après nos recherches, une diminution de la diurèse sous l'influence de la nitrocholine chez l'animal. Ces mêmes auteurs émettent les mêmes déductions et pensent que la chute tensiive causée par l'ester nitré de choline en est la cause.

* * * * *

BIBLIOGRAPHIE.

1. Dale, J. : J. Pharmacol. . 1914, 6, 147.
2. Hunt, R. et Rentshaw, R.R.: J. Pharmacol. 1925, 25, 315.
3. Kahane, E. et Levy, J. : Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 1936 18, 529.
4. Barriere : Bull. Chim. Fr. 1944, 2, 470.
5. Fourneau, E., Bovet, D. et Bovet-Nitti, F. : Ann. pharm. franç. 1946, 4, 166.
6. Frommel et coll. : J. Suisse de méd. 1955, 33, 791.
7. Greder, G. : Schw. med. Wschr. 1955, 85, 796.
8. Frommel et coll. : Helv. physiol. pharmacol. Acta 1947, 5, 364.
9. Frommel et coll. : Helv. physiol. pharmacol. Acta 1947, 5, 78.
10. Frommel et coll. : Arch. int. pharmacodyn. 1956, CIV No 3-4, 445.
11. Frommel et coll. : Praxis 1953, 42, 968.
12. Frommel, E. et Radouco-Thomas, C. : Arch. int. pharmacodyn. 1956, CIV No 3-4, 462.
13. Glasson, B. : Bull. Soc. Chim. biol. (Fr.) 1949, 31, 391.
14. Credmer, K., Kawan, H. et Kruger, K. : Vergleichende Untersuchungen über die muscarinartigen Effekte des Acetylcholin, Nitrocholin, Furtrethonium und einiger anderer quaternärer Ammoniumbasen. Arzneimittel-Forschung, 1956, 1, 31-36.

